



Veterinær betydning af COVID-19

Belsham, Graham John; Rasmussen, Thomas Bruun; Bøtner, Anette Gleitze

Published in:
Dansk Veterinærtidsskrift

Publication date:
2020

Document version
Også kaldet Forlagets PDF

Document license:
[CC BY](#)

Citation for published version (APA):
Belsham, G. J., Rasmussen, T. B., & Bøtner, A. G. (2020). Veterinær betydning af COVID-19. *Dansk Veterinærtidsskrift*, 2020(04), 16-17. <http://infolink2019.elbo.dk/Dvt/dokumenter/doc/18926.pdf>

Veterinær betydning af COVID-19

SARS-CoV-2 er påvist hos flere dyr, men der er foreløbig ingen dokumentation for, at hverken kæledyr eller produktionsdyr spiller nogen rolle i forbindelse med spredningen af COVID-19 i mennesker.

TEKST GRAHAM J. BELSHAM¹, THOMAS BRUUN RASMUSSEN² OG ANETTE BØTNER³

¹Professor, Københavns Universitet

²Seniorforsker, Statens Serum Institut

³Professor, Københavns Universitet, og sektionsleder, Statens Serum Institut

Der er i øjeblikket stor global opmærksomhed på de humane tilfælde af COVID-19 (Coronavirus-sygdom 2019) og på det nye coronavirus, kaldet SARS-CoV-2 (Svær Akut Respiratorisk Syndrom Coronavirus-2), der forårsager infektionen. Det er meget sandsynligt, at dette virus har spredt sig fra hesteskoflagermus (*Rhinolophus spp.*) til mennesker, muligvis via en mellemvært. Dette scenarie svarer til værtsspringet for SARS-virus fra hesteskoflagermus til mennesker, der fandt sted i 2002 i Guangdong-provinsen i Kina, sandsynligvis via desmerkatte som mellemvært.

Der findes mange forskellige coronavirus. Disse er klassificeret i fire grupper, alfa, beta, gamma og delta. Coronavirus kan inficere en lang række forskellige værter inklusive pattedyr og fugle, men hver enkelt virusstamme ser ud til at have et snævert værtsspektrum. Flagermus er reservoir for mange forskellige alfa- og betacoronavirus. Imidlertid er lignende alfa- og betacoronavirus også identificeret i andre pattedyrarter, fx grise, kvæg, heste, hunde, katte og mink. Gamma- og deltacoronavirus er overvejende fundet hos fugle. Et porcint deltacoronavirus blev dog for nylig påvist i grise.

Coronavirus kan forårsage luftvejsinfektioner og enteriske infektioner. Før SARS-udbruddet i 2002 blev coronavirus ikke betragtet som problem for menneskers sundhed, da de hidtil kendte humane coronavirus normalt kun gav mild luftvejssygdom. Efter 2002 er der opstået yderligere to betacoronavirus, MERS-virus i 2012 og for nylig SARS-CoV-2 (COVID-19), som også forårsager alvorlig luftvejsinfektion hos mennesker. Alle tre virus er betacoronavirus, og de formodes alle at stamme fra flagermus.

Oprindelsesvært for SARS-CoV-2

Oprindelsen af patogene coronavirus er for nylig blevet gennemgået [1], og en nylig rapport har vurderet oprindelsen af SARS-CoV-2 [2].

SARS-CoV-2 er tættest relateret (96 % sekvensidentitet) til et SARS-relateret coronavirus, betegnet RaTG13, isoleret fra en hesteskoflagermus af arten *Rhinolophus affinis*. Andre SARS-CoV-2-relaterede virus er blevet påvist i malaysiske skældyr (pangoliner).

SARS-virus anvender ACE2 som cellulær receptor ved binding til cellerne. Samme receptor er vist at være vigtig for infektion med SARS-CoV-2. Det ser ud til, at centrale aminosyrer i det receptorbindende domæne, der er lokaliseret i S-proteinet i SARS-CoV-2, og som er vigtigt for binding til ACE2, er forskelligt i SARS-CoV-2 sammenlignet med det receptorbindende domæne hos dets nærmeste slægtninge. Dette antyder en vis tilpasning af det receptorbindende domæne i SARS-CoV-2 til dens nye vært (mennesker). Lignende ACE2-receptorer findes i andre pattedyrarter, herunder grise, katte og fritter, men der forekommer mindre forskelle mellem arterne.

Derudover har S-proteinet fra SARS-CoV-2 også erhvervet en polybasisk sekvens af aminosyrer, som er forskellig fra SARS og andre SARS-relaterede virus. De funktionelle konsekvenser af denne sidstnævnte ændring er endnu ikke klarlagt, men det kan potentielt ændre glycosyleringen af S-proteinet, der er eksponeret på overfladen af viruspartiklen. Dette kan påvirke den måde, hvorpå proteinet genkendes af immunsystemet.

De ovenfor nævnte ændringer i virusset kan have fundet sted i en human vært eller

i en ukendt mellemvært (muligvis er de første ændringer sket i en mellemvært, og derefter er yderligere ændringer forekommet i mennesker). Indtil nu er der ikke fundet et værtsdyr, som har et virus, der er næsten eller helt identisk med den humane SARS-CoV-2. Bemærk, for et coronavirus med et genom på ca. 28.000 nukleotider, vil en 96 %-identitet i dets genom svare til over 1.000 nukleotidforskelle.

Påvisning af SARS-CoV-2 i andre dyrearter

Da SARS-virus har været kendt i en væsentlig længere periode end SARS-CoV-2, er der langt mere information om oprindelsen af SARS-virus. Der er identificeret en række forskellige SARS-relaterede coronavirus (SARSr-CoV) fra flagermus, og virusstammerne fra hesteskoflagermus er tættere beslægtet med SARS-virus end SARS-CoV-2. Hesteskoflagermus findes i mange lande i Asien og i Europa, men ikke i Danmark. Der er ikke identificeret nogen direkte forfader til SARS-virus, men det ser ud til, at rekombination mellem forskellige SARSr-CoV i disse flagermus gav anledning til den direkte stamfader. Denne blev sandsynligvis overført til desmerkatte, hvor den ændrede sig yderligere før dens værtsspring til mennesker.

Det er rapporteret, at SARS-virus kan inficere yderligere dyrearter. Efter udbruddet af SARS i Guangdong, Kina, blev en række husdyr og vilde dyr undersøgt for tilstedeværelsen af virus. Positive tilfælde blev fundet i himalayiske desmerkatte og i en mårhund. Derudover er en seropositiv kinesisk ildergrævling også blevet identificeret [3]. I den samme undersøgelse blev fire huskatte testet for antistoffer og virus. Hos kattene var der intet bevis for infekti-

on. Som et resultat af serologisk overvågning i nærheden af et SARS-udbrud i Kina blev to grise, ud af 242 screenede dyr, desuden fundet seropositive for SARS-antistoffer. En af disse grise viste sig også at være PCR-positiv, og virus blev isoleret fra det pågældende dyr [4]. Det er imidlertid tydeligt, at der ikke var sket nogen spredning af virus mellem grisene, og der var

se af SARS-virus), og smitte til en enkelt kat placeret i tæt kontakt med de eksperimentelt inficerede katte blev påvist. I studiet blev der også fundet lavgradig infektion i to ud af fem hunde. Der blev påvist virus-RNA i fæces fra de to hunde, men infektiøst virus kunne ikke påvises. Der blev ikke påvist infektion med SARS-CoV-2 i hverken grise, kyllinger eller ænder.

” Det ser generelt ud til, at produktionen af nye coronavirus med et nyt værtsspektrum forekommer som et resultat af rekombinationer mellem forskellige coronavirus

ingen sygdomstegn. Under eksperimentelle forhold resulterede intratrakeal inokulering af huskatte og fritter med SARS-virus i virusudskillelse fra henholdsvis 2 dage indtil 10 til 14 dage efter inokulation. Der sås ikke kliniske tegn hos huskattene, men fritterne blev påvirkede med tiltagende sløvhed fra 2-4 dage efter inokulering. Overførsel mellem henholdsvis katte og fritter, der blev holdt sammen, blev også observeret [5].

Derudover har et andet coronavirus, fra hesteskoflagermus i Guandong-provinsen i Kina, i 2016 forårsaget et udbrud af svær akut diarrésyndrom (kaldet SADS) hos svin. Dette udbrud resulterede i, at omkring 25.000 grise døde. Udbruddet var forårsaget af et nyt coronavirus fra gruppen alfacoronavirus.

I forbindelse med udbruddet af COVID-19 i mennesker har der været flere rapporter om påvisning af SARS-CoV-2 i dyr. De to første rapporter var om to hunde i Hong Kong, som blev holdt i karantæne efter indlæggelse af deres ejere på grund af COVID-19. Hundene, som ikke viste kliniske tegn, blev testet positive for SARS-CoV-2 med PCR ved gentagne lejligheder. Den tredje rapport er fra Belgien, hvor en kat med kliniske symptomer, herunder enterisk og respiratorisk sygdom, er blevet testet positiv for SARS-CoV-2. Siden er yderligere en kat uden sygdomssymptomer rapporteret positiv for SARS-CoV-2 i Hong Kong. I disse tilfælde er dyrenes ejere også testet positive for COVID-19.

Eksperimentel inokulering af fritter, katte, hunde, grise, kyllinger og ænder med SARS-CoV-2 er for nylig blevet beskrevet [6]. Det blev fundet, at fritter og katte kan inficeres (hvilket svarer til tidligere data fra eksperimenter ved anvendel-

Coronavirus er normalt værtsspecifikke, men i sjældne tilfælde kan virus springe til en ny vært. Dette ser ud til at kræve betydelig genetisk ændring, fx gennem rekombination. Det kan ikke forudsiges, om det værtsspring, der allerede er forekommet for SARS-CoV-2, vil lette spredningen af virus til andre dyrearter. Dette ser dog ikke ud til at have været tilfældet for SARS-virus. Interessant nok ser MERS-virus ud til at have været til stede i dro-medarer i mange år, før de første tilfælde af sygdom hos mennesker blev erkendt. MERS-virus er også tæt beslægtet med visse flagermusecoronavirus fra betacoronavirus-gruppen. Selvom ingen af disse virus er den direkte forfader til MERS-virus, ser det ud til, at rekombination mellem nogle af disse virus har ført til dannelsen af dette zoonotiske virus. Det ser generelt ud til, at produktionen af nye coronavirus med et nyt værtsspektrum forekommer som et resultat af rekombinationer mellem forskellige coronavirus. Sådanne begivenheder kan være relativt almindelige blandt denne virusfamilie, men det er tilsyneladende meget sjældent, at denne proces genererer en ny virus med et udvidet eller ændret værtsspektrum.

Hovedpunkter

I skrivende stund (20. april 2020, red.) ved vi:

- Den oprindelige vært for SARS-CoV-2 er ikke kendt. De nærmeste kendte slægtninge til den nye virus findes i hesteskoflagermus. Andre SARS-CoV-2-relaterede virus er blevet påvist i malskiske skældyr.
- Hesteskoflagermus findes ikke naturligt i Danmark, men forekommer i dele af Europa.
- Coronavirus er normalt værtsspecifikt. Værtsspring mellem arter kræver flere nukleotidændringer, fx ved rekombination.
- Hvis/når et spring til en ny vært forekommer, vil spredning inden for den nye værtspopulation kræve yderligere tilpasning af virus til den nye vært.
- Eksperimentel infektion og transmission af SARS-virus til fritter og katte er påvist, men det vides ikke, om transmission til disse dyr kan forekomme under naturlige forhold.
- SARS-CoV-2 er påvist hos to hunde og en kat i Hong Kong samt en kat i Belgien, alle ejet af COVID-19-patienter. Kun katten fra Belgien udviste kliniske symptomer. Indtil videre er SARS-CoV-2 ikke påvist i andre dyreværter.
- Det er ved eksperimentel podning vist, at fritter og katte kan inficeres med SARS-CoV-2, mens hunde udviste lavgradig infektion. Begrænset spredning fra de inficerede katte til en enkelt kat i tæt kontakt er også påvist.
- Der er ikke påvist infektion med SARS-CoV-2 i hverken grise, kyllinger eller ænder efter eksperimentel podning.
- Etablering af et reservoir til SARS-CoV-2 hos husdyr eller i dyreliv i Danmark synes usandsynligt baseret på den nuværende begrænsede viden.
- Der er foreløbig ingen dokumentation for, at hverken kæledyr eller produktionsdyr spiller nogen rolle i forbindelse med spredningen af COVID-19 i mennesker. ♦

Referencer

1. Cui J et al. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019. 17(3):181–192. doi:10.1038/s41579-018-0118-9
2. Andersen KG et al., The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2020. 26:450-452. doi:10.1038/s41591-020-0820-9
3. Guan et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science.* 2003. 302(5643):276–278. doi:10.1126/science.1087139
4. Chen W et al. SARS-associated coronavirus transmitted from human to pig. *Emerg Infect Dis.* 2005. 11(3):446–448. doi:10.3201/eid1103.040824
5. Martina BE et al. Virology: SARS virus infection of cats and ferrets. *Nature.* 2003. 425(6961):915. doi:10.1038/425915a
6. Shi J et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. *Science.* 2020. eabb7015. doi:10.1126/science.abb7015